

## ОТЗЫВ

официального оппонента Коротаева Владислава Юрьевича на диссертацию Третьякова Никиты Алексеевича на тему «Синтез 8-ароил-3,4-дигидропирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7(1*H*)-трионов и исследование их химических превращений», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Третьякова Никиты Алексеевича посвящена разработке метода синтеза 8-ароил-3,4-дигидропирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7(1*H*)-трионов, изучению их превращений под действием моно- и динуклеофилов и установлению взаимосвязи между структурой нуклеофила и направлением реакции. Выбор данного класса соединений в качестве объекта исследования обусловлен тем, что 1*H*-пиррол-2,3-дионы и их гетероаннелированные производные, длительное время оставались одним из наименее изученных типов карбонильных производных пиррола. Однако, в последние годы среди производных 1*H*-пиррол-2,3-диона были обнаружены соединения, проявляющие противодиабетическую, противовоспалительную, анальгетическую, антикоагулянтную, противомикробную и антигипоксическую активность, что послужило причиной особого интереса к этим гетероциклам. Наличие в молекуле 4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-диона нескольких электрофильных центров обеспечивает многообразие возможных направлений атаки нуклеофила и путей дальнейших трансформаций промежуточных продуктов, а аннелирование пиррольного цикла с 1,4-оксазин-2-оном существенно расширяет синтетический потенциал изучаемой гетероциклической системы. Поэтому **актуальность** выбранной темы исследования несомненна.

**Цели и задачи диссертационной работы** включают разработку метода синтеза 8-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионов; исследование их взаимодействия с *N*- и *S*-моно- и 1,3-*N,N*-, 1,3-*S,N*-, 1,3-*C,N*-, 1,4-*N,N*- и 1,4-*S,N*-бинуклеофилами; изучение влияния структуры нуклеофила на направление реакций; изучение фармакологической активности полученных продуктов.

**Научная новизна и теоретическая значимость работы** заключается в том, что автором впервые исследованы рециклизации пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионов под действием моно- и динуклеофилов (аминов, *o*-фенилендиамина, 3,4-диаминофуразана, *o*-аминотиофенола, мочевины и 1,3-дизамещенных мочевины, 1,3-дифенилгуанидина, тиомочевины и 1,3-дизамещенных тиомочевин, тиобензамида, *N*-незамещенного и *N*-замещенных 3-аминоциклогекс-2-енонов, 6-аминоурацила и 6-амино-1,3-диметилурацила, 3-

(арилэтилиден)морфолин-2-онов), приводящие к образованию труднодоступных конденсированных и спиросочлененных гетероциклических систем; изучены гетероциклизации пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионов под действием тиаоацетамида, *N*-фенилтиоацетамида и 3-(арилэтилиден)морфолин-2-онов, приводящие к построению малодоступным мостиковым гетероциклическим системам 3,10 $\alpha$ -эпитиопирроло[2,1-*e*][1,3,6]оксадиазоциндина и 4 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -метано[1,4]оксазино[3,4-*b*]пирроло[2,1-*e*][1,3,6]оксадиазоцинтриона; установлена структура интермедиатов реакциях 2-аминоэтан-1-ола или 1-аминопропан-2-ола с ароилпировиноградными кислотами и пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-триона с *o*-фенилендиамином.

**Практическая значимость работы** состоит в том, что диссертантом разработаны методы синтеза новых поликарбонильных гетероциклических соединений с различным типом сочленения циклов, а именно: пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионов, 2,4-диоксо-3-морфолин-3-илиденбутанамидов, 4-морфолин-3-илиденпирролидин-2,3-дионон, 2-(пиррол-2-илтио)уксусных кислот, спиро[пиррол-2,2'-хиноксалин]-3',5-дионон, 4-(хиноксалин-2-илиден)пирролидин-2,3-дионон, спиро[пиррол-2,5'-оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин]дионон, спиро[бензо[*b*][1,4]тиазин-2,2'-пиррол]-3,5'-дионон, 1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трионон, 2-имино-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-8-олатов, 2-имино-1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионон, 2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионон, 1-тиа-3,6-диазаспиро[4.4]нон-2,8-диен-4,7-дионон, 3-метил-3,10 $\alpha$ -эпитиопирроло[2,1-*e*][1,3,6]оксадиазоцин-1,8-дионон, спиро[индол-3,2'-пиррол]-2,4,5'-трионон, спиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6'-тетраонон, спиро[пиррол-2,7'-пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин]-1',5,6'-трионон, 4 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -метано[1,4]оксазино[3,4-*b*]пирроло[2,1-*e*][1,3,6]оксадиазоцин-4,9,12-трионон. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества с анальгетической, антигипоксической и противомикробной активностью, в ряде случаев превышающей активность препаратов сравнения.

Диссертационная работа изложена на 178 страницах, содержит 103 схемы, 5 таблиц, 27 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы включает 179 наименований. Работа построена традиционным образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы.

Во **введении** автор определяет актуальность, степень разработанности темы исследования, формулирует цели и задачи работы, конкретизирует научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, описывает методологию и методы исследования, формулирует положения, которые выносятся на защиту.

**Обзор литературы** (глава 1) состоит из двух разделов. В первом разделе представлены имеющиеся в литературе методы получения конденсированных 1*H*-пиррол-2,3-дионов, сочлененных с пяти-, шести- и семичленными гетероциклами. Во втором разделе обсуждается взаимодействие 1*H*-пиррол-2,3-дионов с моно- и бинуклеофилами как наиболее изученный метод синтеза спирогетероциклов с 3-гидрокси-1*H*-пиррол-2-оновым фрагментом. Представляется логичной связь тематики подразделов обзора с конкретными частями обсуждения результатов собственных исследований автора, что позволило диссертанту грамотно сформулировать цели и задачи исследования, опираясь на уже имеющиеся результаты в области темы диссертационной работы.

**Обсуждение полученных результатов** (глава 2) содержит семь разделов, в которых представлены собственные исследования автора в области синтеза пирроло[2,1-*c*]оксазин-1,6,7-трионов и их дальнейших трансформаций под действием моно- и динуклеофилов.

В **экспериментальной части** (глава 3) диссертационного исследования приведены методики получения и физико-химические характеристики синтезированных соединений, включая биологические испытания, что подтверждает большой объем экспериментальной работы, выполненный соискателем.

В **Заключении** сформулированы основные результаты работы и перспективы дальнейшей разработки темы исследования.

**Достоверность полученных результатов** обеспечена использованием современных физико-химических методов исследования структур органических соединений, включающих ИК-спектроскопию, спектроскопию ЯМР, рентгеноструктурный анализ, элементный анализ, а также хорошей воспроизводимостью экспериментальных результатов. Биологическое тестирование проведено с использованием аттестованных методик.

По диссертационной работе имеются следующие замечания:

1. На рис. 2 (раздел Введение, стр. 5) приведена структура пирроло[2,1-*a*]хиназолин-5(4*H*)-она вместо структуры обсуждаемых пирроло[2,1-*a*]изохинолин-2,3-онов.
2. В литературном обзоре не указаны условия проведения рассматриваемых реакций и выходы целевых продуктов, отсутствует нумерация атомов в ключевых структурах. Описание обсуждаемых процессов иногда излишне лаконично, что затрудняет понимание.
3. На стр. 20, 23, 26, 27, 30, 31 литературного обзора метил-1-арил-3-ароил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилаты ошибочно названы 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионами, что привело к неправильной

нумерации атомов гетероцикла и путанице при обсуждении направления атаки нуклеофила.

4. На стр. 23 и 27 в тексте неверно указаны направления атаки 1,3-динуклеофилов при их взаимодействии с 1-арил-4,5-диароил-1*H*-пирролин-2,3-дионами.
5. В разделе Обсуждение полученных результатов на стр. 40 в тексте и на схеме 2.1 не указаны выходы продуктов **2**, получаемых из ароилпировиноградных кислот в условиях одностадийного процесса.
6. В экспериментальной части не всегда указывается дейтерорастворитель, в котором записывался спектр, а характеристики соединений **22** отсутствуют.

Отмеченные замечания не носят принципиального характера и не влияют на основные теоретические и практические результаты.

В процессе прочтения диссертации возникли следующие вопросы к диссертанту:

1. Можно ли объяснить наличие двух наборов сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H енаминов **3** присутствием в растворе двух геометрических изомеров?
2. Ряд используемых автором *N*-мононуклеофилов весьма ограничен и представлен тремя алифатическими аминами – морфолин, бензиламин и *n*-хлорбензиламин. По какой причине в реакцию с 8-ароил-3,4-дигидропирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7(1*H*)-трионами не вовлекались другие доступные первичные и вторичные амины с различной природой заместителя, например алкил- и диалкиламины, анилины, пиперидин, *N*-метилпиперазин?
3. Образование целевых соединений **7** в реакции пирролооксазинтрионов **4** с тиогликолевой кислотой связано с гидролизом фрагмента 1,4-оксазин-4-она в промежуточных продуктах нуклеофильного присоединения и последующем декарбоксилировании. Методика эксперимента предполагает использование сухого растворителя (хлороформа), а в процессе реакции вода не образуется. Откуда берется необходимый для гидролиза лактона 1 эквивалент воды?

### **Заключение**

Диссертационная работа Третьякова Никиты Алексеевича на тему «Синтез 8-ароил-3,4-дигидропирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7(1*H*)-трионов и исследование их химических превращений» является цельным и законченным научно-квалификационным исследованием, удовлетворяющим критериям актуальности, научной новизны, практической значимости. Работа выполнена на хорошем теоретическом и экспериментальном уровне, полученные экспериментальные данные достоверны, выводы и заключения обоснованы.

По теме диссертации опубликовано 11 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным Советом УрФУ и входящих в международные

базы *Scopus* и *Web of Science*, получено 10 патентов РФ на изобретения, а также 5 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

Полученные теоретические и научные результаты могут быть использованы в работе сотрудников Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (г. Москва), Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова, Института Органического Синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург), Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (г. Казань), Санкт-Петербургского государственного университета и др.

Диссертационная работа Третьякова Никиты Алексеевича «Синтез 8-ароил-3,4-дигидропирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7(1*H*)-трионов и исследование их химических превращений» удовлетворяет всем требованиям, установленным п.9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ. Представляемая работа соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия.

Автор диссертационного исследования «Синтез 8-ароил-3,4-дигидропирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7(1*H*)-трионов и исследование их химических превращений», Третьяков Никита Алексеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник  
отдела химического материаловедения НИИ физики и прикладной математики  
Института естественных наук и математики  
ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет  
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина»



— Коротаев Владислав Юрьевич

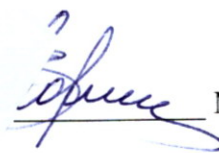
e-mail: korotaev.vladislav@urfu.ru

Тел. 8 (343) 389-95-97

620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

«23» мая 2021 г.

Подпись Коротаева В. Ю. заверяю,  
ученый секретарь УрФУ



Морозова В. А.